

Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie  
der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität

---

**Zum Metabolismus von Dehydroepiandrosteron  
und Dehydroepiandrosteronsulfat  
im menschlichen Testis**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
**Michael Habermehl**  
aus Neustadt/Weinstraße

Mainz, den 8.10.1972



Aus der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie  
der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität

Zum Metabolismus von Dehydroepian-  
drosteron und Dehydroepiandrosteron-  
sulfat im menschlichen Testis.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen  
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Michael Habermehl

Aus Neustadt /Weinstraße

Mainz, den 8.10.1972



Dekan: Professor Dr. B&Bler

Referent: Professor Dr. Oertel

Meinem verehrten Lehrer, Professor Dr. rer. nat.  
G. W. OERTEL, spreche ich an dieser Stelle für  
seine wohlwollende Förderung und mannigfaltige  
Unterstützung dieser Arbeit meinen Dank aus.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Das Jahr 1849 wird allgemein als das Geburtsjahr der Endokrinologie anerkannt. In diesem Jahr zeigte nämlich der Physiologe Adolph BERTHOLD, daß die Kastrationsfolgen durch Transplantation von Hoden in die Bauchhöhle von Kapaunen verhindert werden können. Damit war nachgewiesen, daß Stoffe aus bestimmten Organen auf humoralem Wege den Stoffwechsel beeinflussen und auf äußere Körpermerkmale einwirken.

Die grundlegenden Arbeiten, welche die Existenz der männlichen Geschlechtshormone erwiesen, führte MOORE durch.

Im Jahre 1927 erbrachte Mc GEE den Beweis für das Vorkommen von Androgenen in Stierhodenextrakten. A. BUTENANDT isolierte 1931 ein hormonal wirksames, gesättigtes Steroid mit Hydroxy- und Ketogruppen, das er Androsteron nannte.

Im Jahre 1934 wurde sodann von A. BUTENANDT und Mitarbeiter aus Männerharn das weniger wirksame Dehydroepiandrosteron (DHEA, 3 $\beta$ -Hydroxy-5-androsten-17-on) isoliert, das man damals auch als Trans- oder Dehydroandrosteron oder als Dehydroisoandrosteron bezeichnete.

Diese Substanz ließ sich durch oxydative Spaltung von Cholesterin synthetisch herstellen.

Dehydroepiandrosteron wurde später ebenso im Blut nachgewiesen (MIGEON und PLAGER 1954, 1955, MIGEON et al. 1957, OERTEL und EIK-NES 1958), wie in der Nebennierenrinde (CALLOW und CALLOW 1939, DORFMAN und SHIPLEY 1956). So isolierten PLANTIN et al. (1957) Dehydroepiandrosteron aus einem Nebennierentumor, während andere Autoren es im Venenblut der normalen und pathologisch veränderten Nebenniere (BUSH et al. 1956, LONBARDO et al. 1959, HIRSCHMANN et al. 1960, SHORT 1960) fanden.

1944 wurde erstmals Dehydroepiandrosteron-sulfat aus normalem Harn isoliert (MUNSON, GALLAGHER und KOCH), dann auch aus peripherem menschlichen Plasma (BAULIEU et al. 1965).

Dehydroepiandrosteron wird wie alle Androgene sowohl im männlichen wie im weiblichen Organismus gebildet. Organe der Biosynthese sind Nebenniere, Hoden und Ovarien. Der weitaus größte Teil zirkulierenden Dehydroepiandrosterons liegt nicht als Sulfat, sondern wahrscheinlich als lipophiles Sulfatid vor (OERTEL et al. 1965).

Die Ausscheidung im Harn erfolgt vor allem als Sulfat, in manchen Fällen aber auch durch den Kot. Das Dehydroepiandrosteron hat eine schwächere androgene Wirkung als das Testosteron, besitzt jedoch außerdem auch extragenitale Wirkungen im allgemeinen Stoffwechsel.

Stickstoff- und Phosphatstoffwechsel werden von ihm im anabolen Sinne beeinflusst. Das lipogenetische Ferment Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase wird durch Dehydroepiandrosteron-sulfat nicht kompetitiv gehemmt (OERTEL 1971). Synthetisches, biosynthetisches und aus dem Plasma isoliertes Dehydroepiandrosteron-sulfatid bewirken noch in  $10^{-7}$  M Konzentration eine signifikante Hemmung der Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase in vitro. Außerdem fördert Dehydroepiandrosteron die Knochenreifung (HOWARD 1963) und beeinflusst die Plasmabindung der Corticosteroide.

Eine Kastration vermindert die Menge des im Urin ausgeschiedenen Dehydroepiandrosteron kaum, was für eine unwesentliche Beteiligung der Gonaden an der Bildung dieses  $C_{19}$ -Steroids spricht. Bei einer Über- bzw. Unterfunktion der Nebennieren hingegen wird Dehydroepiandrosteron in vermehrtem Umfang ausgeschieden.

Was den Metabolismus und die Konjugation des Dehydroepiandrosterons betrifft, so sei zunächst bemerkt, daß in den endokrinen Organen wie schon erwähnt nicht nur freie Steroidhormone, sondern zusätzlich deren Sulfokonjugate gebildet und in die Blutbahn sezerniert werden. Als Transport- und Depotform konnten Steroid-Sulfatide, also Steroidester einer Diglycerid-Schwefelsäure nachgewiesen werden (OERTEL 1961, 1963, OERTEL et al. 1965).

Wahrscheinlich laufen alle später geschilderten Reaktionen auch in der Reihe der Sulfokonjugate ab, wobei das in der Nebennierenrinde gebildete Cholesterin-Sulfatid die Ausgangssubstanz darstellen dürfte.

Eine Übersicht von den verschiedenen Möglichkeiten im Stoffwechsel des Dehydroepiandrosteron findet man in Abbildung 1.

In der Leber wird freies Dehydroepiandrosteron durch eine Sulfokinase zunächst in einen Schwefelsäureester und dann in das Sulfatid umgewandelt. Für die verschiedenen Stoffwechselreaktionen, insbesondere die Hydroxylierung und Reduktion, stellt NADPH das notwendige Coenzym dar.

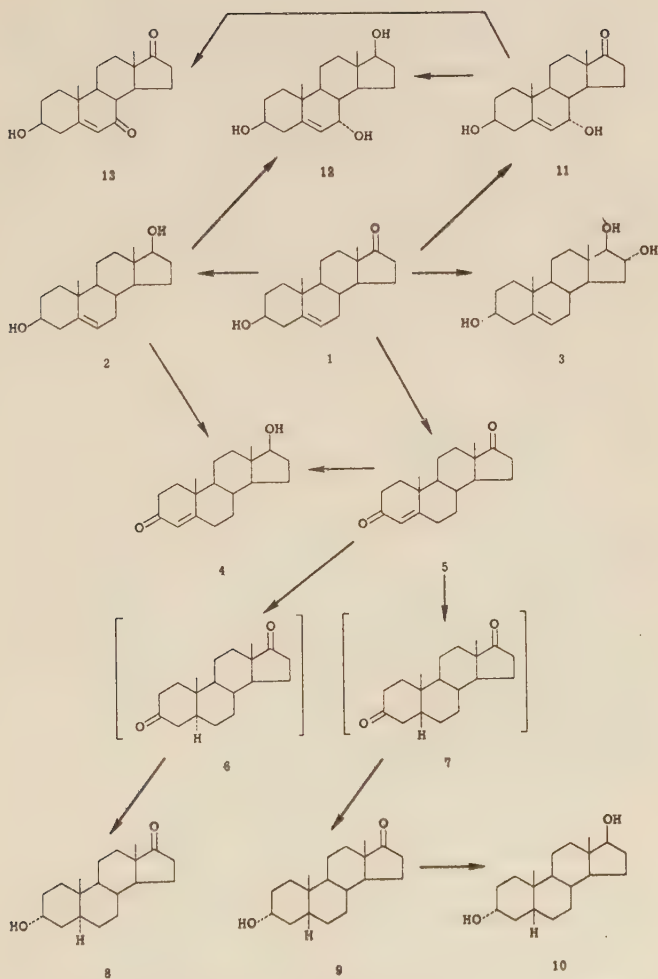


FIG. 9. Dehydroepiandrosterone metabolites (*in vivo* and *in vitro* experiments combined).

1. Dehydroepiandrosterone
2. Androst-5-ene-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol
3. Androst-5-ene-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol
4. Testosterone
5. Androst-4-ene-3,17-dione
6. 5 $\alpha$ -Androstane-3,17-dione
7. 5 $\beta$ -Androstane-3,17-dione
8. Androsterone
9. Etiocanolone
10. 5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol
11. 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxyandrost-5-en-17-one
12. Androst-5-ene-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol
13. 3 $\beta$ -Hydroxyandrost-5-ene-7,17-dione

Da Dehydroepiandrosteron aber nicht nur als Substrat anzusehen ist, sondern auch als Inhibitor der NADPH-liefernden Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase, lag es nahe, den Stoffwechsel in Gegenwart von NADP oder NADPH zu verfolgen. Hier stand mit menschlichem Hoden ein hormonell-aktives Gewebe zur Verfügung.

Zwölf Steroide wurden bei in-vitro Experimenten isoliert:

Androst-5-en-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol

Androst-4-en-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol

Testosteron

Androst-4-en-3, 17-dion

5 $\alpha$ -Androstan-3, 17-dion

5 $\beta$ -Androstan-3, 17-dion

Androsteron

Ätiocholanolon

5 $\beta$ -Androstan-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol

3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -Dihydroxyandrost-5-en-17-on

Androst-5-en-3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol

3 $\beta$ -Hydroxyandrost-5-en-7, 17-dion

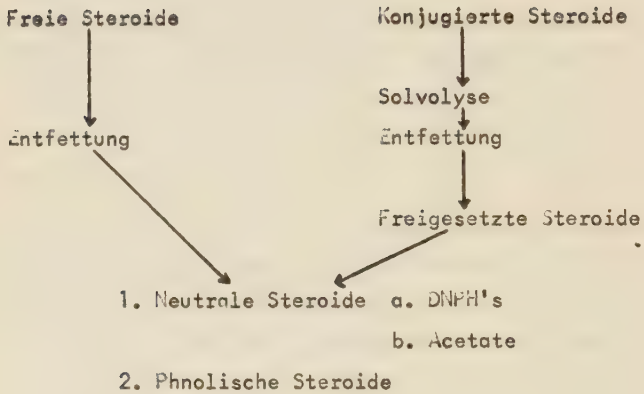
### Material und Methodik

Frisches Hodengewebe wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um Blutreste weitgehend zu entfernen. Anschließend wurde das Hodengewebe gewogen (25,30 g) und in 2,0 ml 0,9% NaCl/0,025% EDTA-Lösung pro g Gewebe homogenisiert. Die Suspension wurde sodann für 20 min. bei 15 000 g und 0°C zentrifugiert, der Überstand dekantiert und für die nachfolgenden Inkubationsversuche benutzt.

Zu je 0,2 ml des Homogenates wurden einmal 0,02 ml  $7\alpha$ - $^3$ H-Dehydroepiandrosteron (DHEA) 1 211 000 Ipm und 0,1 ml ( $10^{-6}$  Mol) NADP, bzw. 0,02 ml  $7\alpha$ - $^3$ H-Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEA-s) 292 000 Ipm und 0,1 ml ( $10^{-6}$  Mol) NADP, zum anderen 0,02 ml  $7\alpha$ - $^3$ H-Dehydroepiandrosteron 1 211 000 Ipm und 0,1 ml ( $10^{-6}$  Mol) NADPH, bzw. 0,02 ml  $7\alpha$ - $^3$ H-Dehydroepiandrosteron-sulfat 292 000 Ipm und 0,1 ml ( $10^{-6}$  Mol) NADPH hinzugegeben. Die vier Proben bebrütete man 15 Minuten bei 25°C im Schüttelwasserbad.

Die Proben wurden anschließend mit 5 Volumen Aceton zur Eiweißfällung versetzt. Man filterte vom ausgefallenen Eiweiß ab, setzte 15 ml Methanol zum Filtrat zu, inkubierte 30 min. im Brutschrank und dampfte sie zur Trockne ein.

# Homogenat



Schema zur Methodik

Der Rückstand wurde in wenig Chloroform-Äthanol aufgenommen und auf Kieselgelplatten G im System Chloroform-Methanol-Ammoniak (15:5:0,2 v/v) chromatographiert. Dabei trennten sich die freien von den konjugierten Steroiden. Beide Zonen wurden mit Chloroform-Methanol (9:1 v/v) bzw. Methanol eluiert und die Eluate im Rotovac bei 37°C zur Trockne eingedampft.

Die Steroid-Konjugate unterzog man einer Solvolyse in Äther-Perchlorsäure (100:1 v/v) über 24 Stunden im Wasserbad bei 37°C. Die solchermaßen freigesetzten Steroide wurden dann in gleicher Weise wie die anfangs gewonnenen freien Steroide weiterbehandelt.

Die phenolischen Steroide ließen sich aus den Fraktionen freier und freigesetzter Steroide extrahieren, indem man den Rückstand der eingedampften Proben in 20 ml Diäthyläther aufnahm und zweimal mit je 10 ml 1 n Natronlauge extrahierte, wobei die neutralen Steroide in der organischen Phase zurückblieben. Sodann wusch man dreimal mit je 10 ml Wasser und gab das erste Waschwasser zu der phenolischen Fraktion, während das zweite und dritte Waschwasser verworfen wurde.

Die Natronlauge wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2-3 gebracht und mit festem Natriumbikarbonat neutralisiert. Anschließend wurden die Östrogene zweimal mit je zwei Volumen Äther extrahiert und die vereinigten Extrakte dann eingedampft.

Die nach der Entfernung der phenolischen Steroide zurückgebliebene Ätherphase, welche die freien und die freigesetzten Steroide enthielt, wurde eingedampft, ihr Rückstand in wenig Chloroform-Methanol aufgenommen und der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G im System Chloroform-Methanol (9:1 v/v) unterzogen. Als Testsubstanz ließ man Dehydroepiandrosteron und Androstendiol mitlaufen. Die  $R_f$ -Werte der gesuchten Steroide betragen im System Chloroform-Methanol (9:1 v/v) 0,71 für Androstendion, 0,58 für Dehydroepiandrosteron, 0,54 für Testosteron, 0,40 für Androstendiol und 0,29 für Androstentriol.

Die einzelnen Fraktionen wurden abgekratzt, zweimal mit je 10 ml Chloroform-Methanol (9:1 v/v) eluiert und dann eingedampft. Den Rückstand unterwarf man der Farb-reaktion mit DNPH nach TREIBER - OERTEL.

Hierzu löste man den Rückstand in 0,1 ml 0,2% 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Äthylacetat, dampfte ein und fügte dann 1,0 ml 0,3% Trichloressigsäure in Benzol hinzu. Die Proben wurden 30 min. lang bei 37°C inkubiert, eingedampft und der Rückstand mit wenig Chloroform aufgenommen. Durch mehrmalige Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G in Chloroform - Dioxan (94:6 v/v) bzw. auf Polyamid in Methylenchlorid - Methanol - Wasser (5:7:3 v/v) und Trichloräthylen-Methanol (2:8 v/v) ließen sich die einzelnen Steroide isolieren.

Androstendiol und Androstentriol wurden acetyliert. Hierzu versetzte man den Rückstand mit 0,5 ml Pyridin und 0,5 ml Essigsäureanhydrid, inkubierte eine Stunde bei 70°C und fügte nach dem Abkühlen 0,5 ml Wasser hinzu. Daraufhin wurde zweimal mit je 10 ml Hexan extrahiert und die organische Phase einmal mit wenig 8% Natriumhydrogencarbonat und dreimal mit etwas Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand einer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G im System Äthylacetat-Cyclohexan (3:7 v/v) unterworfen.

Die zuvor erhaltenen Östrogene chromatographierte man auf Kieselgel G in Äthylacetat-Cyclohexan (1:1 v/v), eluierte die Abschnitte mit Östron, Östradiol und Östriol und acetylierte die abgetrennten Östrogene wie oben beschrieben.

Der Festlegung der jeweiligen Zonen diente die Anfärbung der in gleicher Weise behandelten Standardsubstanzen mit konzentrierter Schwefelsäure.

Zum quantitativen Nachweis der verschiedenen Steroide wurden die 2,4-Dinitrophenylhydrazone als solche gemäß früheren Vorschriften (TREIBER-OERTEL) photometrisch bestimmt, während man die Acetate der C<sub>19</sub>-Steroide mit Hilfe der OERTEL - EIK-NES - Reaktion, die Acetate der Östrogene mittels der ITTRICH-Reaktion erfaßte. Nach Messung der Radioaktivität in einem Aliquot unter Verwendung von 0,2% POP und 0,2% Dimethyl-POPOP in Toluol-Methanol (100:1 v/v) ließ sich die spezifische <sup>3</sup>H-Aktivität der einzelnen Derivate festlegen und in einzelnen Fällen durch chromatographische Reinigung bis zu konstanten Werten zur eindeutigen Identifizierung isolierter Verbindungen benutzen.

Folgende Trivialnamen wurden verwendet:

|                                                          |   |
|----------------------------------------------------------|---|
| Dehydroepiandrosteron (DHEA)                             | = |
| 3 $\beta$ -Hydroxy-5-androsten-17-on                     |   |
| Testosteron (TESTO)                                      | = |
| 17 $\beta$ -Hydroxy-4-androsten-3-on                     |   |
| Androstendion (ADION)                                    | = |
| 4-Androsten-3, 17-dion                                   |   |
| Androstendiol (ADIOL)                                    | = |
| 5-Androsten-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol                 |   |
| Androstentriol (ATRIOL)                                  | = |
| 5-Androsten-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol  |   |
| Androsteron (ANDRO)                                      | = |
| 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -androstan-17-on          |   |
| Ätiocholanolon (ETIO)                                    | = |
| 3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -androstan-17-on           |   |
| Östron                                                   | = |
| 3-Hydroxy-1,3,5, (10)-östratrien-17-on                   |   |
| Östradiol                                                | = |
| 1,3,5, (10)-östrien-3,17-diol                            |   |
| Östriol                                                  | = |
| 1,3,5, (10)-östratrien-3,16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol |   |

### Ergebnisse

Die Ergebnisse der Inkubationsversuche sind in den Tabellen 1-4 dargestellt. Die Wiederauffindung der gesamten  $^3\text{H}$ -Aktivität betrug im Mittel 68,01%.

Tabelle 1 betrifft die Inkubation von Hodengewebe mit DHEA (1 211 000 I/min.) in Gegenwart von NADP,

Tabelle 2, die mit DHEA-sulfat (292 000 I/min.) in Gegenwart von NADP, während

Tabelle 3 die Bebrütung mit DHEA (1 211 000 I/min.) in Gegenwart von NADPH, und

Tabelle 4 die Bebrütung mit DHEA-sulfat (292 000 I/min.) in Gegenwart von NADPH betrifft.

Verluste bei Extraktion und Dünnschichtchromatographie wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Bebrütung mit DHEA (1 211 000 I/min.)  
in Gegenwart von NADP.

| Freie Steroide       | I/min.  | %     |
|----------------------|---------|-------|
| DHEA                 | 741 000 | 61,19 |
| ADIOL                | 1 760   | 0,14  |
| ADION                | 14 300  | 1,18  |
| TESTO                | 17 400  | 1,44  |
| ATRIOL               | 10 600  | 0,87  |
| ÖSTRON               | 1 020   | 0,08  |
| ÖSTRADIOL            | 1 690   | 0,14  |
| ÖSTRIOL              | 857     | 0,07  |
|                      | 788 627 | 65,12 |
| Konjugierte Steroide |         |       |
| DHEA                 | 9 810   | 0,81  |
| ADIOL                | 63      | 0,005 |
| ADION                | 202     | 0,017 |
| TESTO                | 810     | 0,067 |
| ATRIOL               | 979     | 0,081 |
| ÖSTRON               | 114     | 0,009 |
| ÖSTRADIOL            | 186     | 0,015 |
| ÖSTRIOL              | 148     | 0,011 |
|                      | 12 312  | 1,015 |

Tabelle 2: Bebrütung mit DHEA-sulfat (292 000 I/min.)  
in Gegenwart von NADP.

| Freie Steroide       | I/min.  | %      |
|----------------------|---------|--------|
| DHEA                 | 56 200  | 19,247 |
| ADIOL                | 210     | 0,072  |
| ADION                | 202     | 0,069  |
| TESTO                | 1 030   | 0,353  |
| ATRIOL               | 979     | 0,335  |
| ÜSTRON               | 214     | 0,073  |
| ÜSTRADIOL            | 387     | 0,132  |
| ÜSTRIOL              | 184     | 0,063  |
|                      | 59 406  | 20,344 |
| Konjugierte Steroide |         |        |
| DHEA                 | 132 000 | 45,205 |
| ADIOL                | 820     | 0,281  |
| ADION                | 1 010   | 0,346  |
| TESTO                | 2 240   | 0,767  |
| ATRIOL               | 2 970   | 1,017  |
| ÜSTRON               | 806     | 0,276  |
| ÜSTRADIOL            | 585     | 0,200  |
| ÜSTRIOL              | 282     | 0,097  |
|                      | 140 713 | 48,189 |

Tabelle 3: Bebrütung mit DHEA (1 211 000 I/min.)

in Gegenwart von NADPH.

| Freie Steroide       | I/min.  | %      |
|----------------------|---------|--------|
| DHEA                 | 788 000 | 65,070 |
| ADIOL                | 13 900  | 1,148  |
| ADION                | 8 290   | 0,685  |
| TESTO                | 24 600  | 2,031  |
| ATRIOL               | 14 900  | 1,230  |
| ÖSTRON               | 4 150   | 0,343  |
| ÖSTRADIOL            | 12 000  | 0,991  |
| ÖSTRIOL              | 1 050   | 0,087  |
|                      | 866 890 | 71,585 |
| Konjugierte Steroide |         |        |
| DHEA                 | 13 600  | 1,123  |
| ADIOL                | 260     | 0,021  |
| ADION                | 316     | 0,026  |
| TESTO                | 734     | 0,061  |
| ATRIOL               | 302     | 0,025  |
| ÖSTRON               | 260     | 0,021  |
| ÖSTRADIOL            | 535     | 0,044  |
| ÖSTRIOL              | 708     | 0,059  |
|                      | 16 715  | 1,380  |

Tabelle 4: Bebrütung mit DHEA-sulfat (292 000 I/min.)  
in Gegenwart von NADPH.

| Freie Steroide       | I/min.  | %      |
|----------------------|---------|--------|
| DHEA                 | 20 700  | 7,089  |
| ADIOL                | 247     | 0,085  |
| ADION                | 602     | 0,206  |
| TESTO                | 2 020   | 0,692  |
| ATRIOL               | 1 569   | 0,537  |
| ÖSTRON               | 430     | 0,147  |
| ÖSTRADIOL            | 842     | 0,288  |
| ÖSTRIOL              | 132     | 0,045  |
|                      | 26 542  | 9,089  |
| Konjugierte Steroide |         |        |
| DHEA                 | 137 000 | 46,917 |
| ADIOL                | 1 480   | 0,507  |
| ADION                | 2 330   | 0,798  |
| TESTO                | 7 400   | 2,534  |
| ATRIOL               | 4 470   | 1,531  |
| ÖSTRON               | 3 250   | 1,113  |
| ÖSTRADIOL            | 4 300   | 1,473  |
| ÖSTRIOL              | 1 295   | 0,443  |
|                      | 161 525 | 55,316 |

Ein typisches Radiochromatogramm ist in Abbildung 2 zu sehen, welches nach Auftrennung auf Kieselgel-Dünnschichtplatten (System: Chloroform-Äthanol (9:1 v/v)) sechs radioaktive "Peaks" erkennen läßt.

In Tabelle 5 sind die dazugehörigen  $R_f$ -Werte der einzelnen Steroide angegeben.

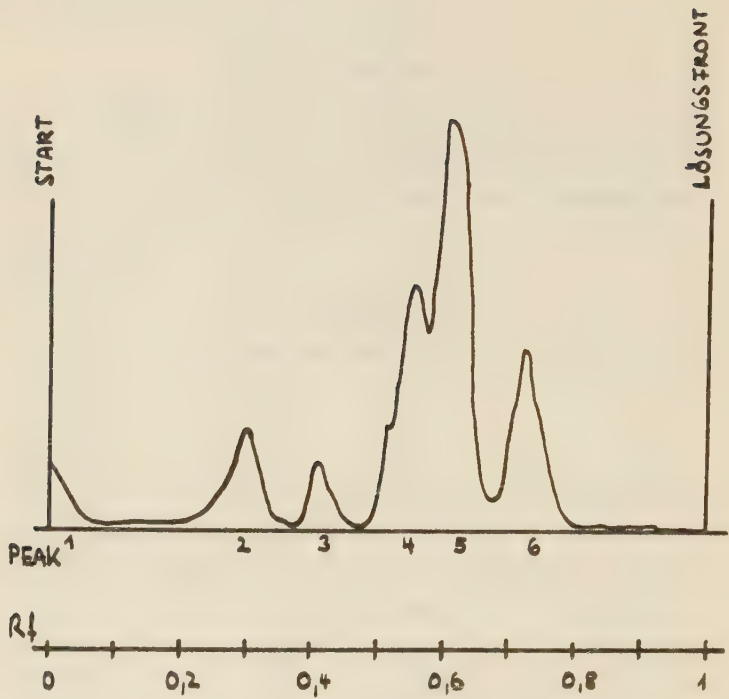


Abb. 2 Radiochromatogramm eines Extraktes  
auf Kieselgel-G in Chloroform-Äthanol  
(9:1 v/v) bei Dünnschichtchromatogra-  
phie.

| Peak | Steroid               | R <sub>f</sub> -Wert |
|------|-----------------------|----------------------|
| 1    |                       | 0,00                 |
| 2    | Androstentriol        | 0,29                 |
| 3    | Androstendiol         | 0,40                 |
| 4    | Testosteron           | 0,54                 |
| 5    | Dehydroepiandrosteron | 0,58                 |
| 6    | Androstendion         | 0,71                 |

Peak 1 bedeutet den Auftragungsort des Extraktes.

Tab. 5 R<sub>f</sub>-Werte der einzelnen Steroide.

## Diskussion

Der in-vitro Metabolismus von Dehydroepiandrosteron im Hodengewebe ist abhängig von der Enzymkonzentration und der Enzymaktivität. EIK-NES und HALL (1965) und AXELROD und GOLDZIEHER (1967) wiesen bereits auf die Vor- und Nachteile, sowie auf die limitierenden Faktoren solcher in-vitro Untersuchungen hin. Das biosynthetische Potential des Hodengewebes läßt auch unter in-vitro Bedingungen eine charakteristische Anhäufung bestimmter Steroidmetaboliten erkennen. Bei der Interpretation des Stoffwechsels muß allerdings berücksichtigt werden, daß eine geringe Menge verschiedener Zwischenstufen auch durch schnelle Umwandlung zu Folgeprodukten zustande kommen kann. Die beiden Hauptwege im Metabolismus des Dehydroepiandrosteron bzw. seines Sulfats sind im Steroidstoffwechsel bekanntlich einmal der  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxy-Weg und dann der  $\Delta^4$ -3-Keto-Weg (siehe Abb. 3).

Die beteiligten Enzymsysteme sind:

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxy-steroid-dehydrogenase

$\Delta^5$ -Ketosteroid-isomerase

17 $\alpha$ -Hydroxylase

17  $\beta$ -Hydroxy-steroid-oxidoreduktase

17,20-Desmolase

Aromatase

Daneben fand man Steroid-sulfatasen und Steroid-sulfokinasen im Hodengewebe (BURSTEIN und DOREMAN 1963, HOLCENBERG und ROSEN 1965, WARREN und FRENCH 1965, PAYNE, MASON und JAFFE 1969, NOTATION und UNGAR 1969 und 1969).

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxy-Weg

$\Delta^4$ -3-Keto-Weg

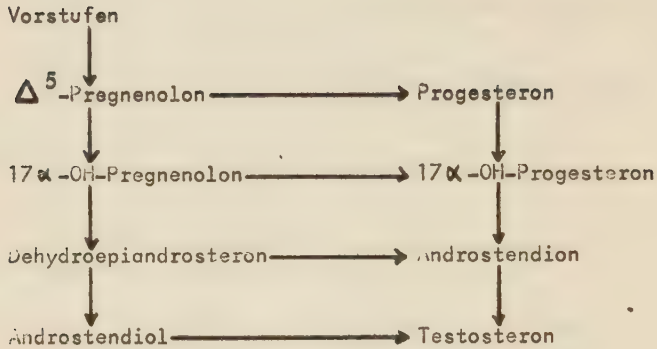


Abb. 3 Vereinfachtes Schema der Steroidbiosynthese im Hodengewebe.

Darstellung des  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxy-Wegs und des  $\Delta^4$ -3-Keto-Wegs.

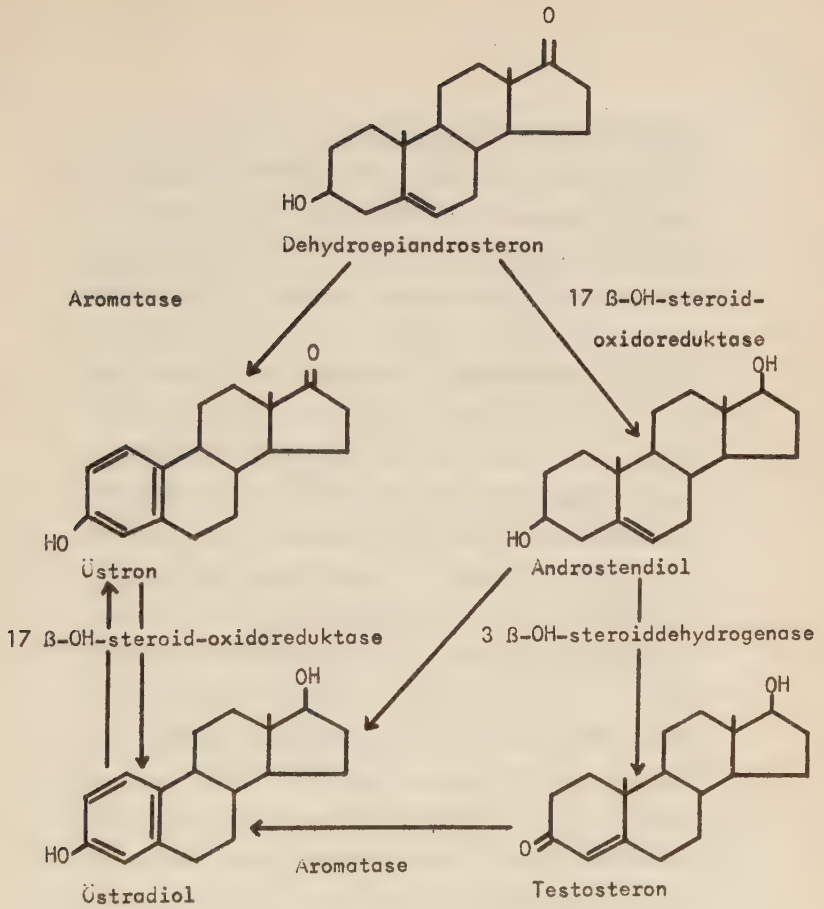


Abb. 4 Schema der einzelnen Enzymsysteme, welche im Hoden-  
gewebe für den Metabolismus von Dehydroepiandrosteron  
verantwortlich sind.

Aus den Ergebnissen in Tabelle 1-4 geht zunächst hervor, daß das Homogenat sowohl Steroid-sulfatase wie Steroid-sulfokinase enthält. War die Hydrolyse des eingesetzten Dehydroepiandrosteron-sulfats, bzw. der daraus gebildeten sulfokonjugierten Metaboliten mit 48,2 bis 55,3% bemerkenswert, so erreichte die Sulfokinaseaktivität nur 1,0 bis 1,4%.

Beim Mann wird Dehydroepiandrosteron vornehmlich von der Nebennierenrinde sezerniert und stellt das im zirkulierenden Blut vorherrschende C<sub>19</sub>-Steroid dar (BAULIEU, CORPECHOT, DRAY, EMILIOZZI, LEBEAU, MAUVAIS-JARVIS und ROBEL, 1965).

Was den Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron angeht, so wurde unter den wichtigsten Schritten (Abb. 4) die in-vitro Umwandlung von Dehydroepiandrosteron zu Androstendion und Testosteron schon von HALL et al. (1964) beim Kaninchen, von SLAUNWHITE und BURGETT (1965), GOWER (1966), INABA und NAKAO (1966) und von SAMUELS et al. (1967 bei der Ratte, von SAMUELS et al. (1969) bei der Maus und von HOSCHIAN und BROWNIE (1967), SHARMA et al. (1967) und von DORFMAN et al. (1967) beim Affen nachgewiesen.

1967 zeigten LUCIS et al., daß der menschliche Hoden in-vivo Androstendion und Dehydroepiandrosteron aufnehmen und für die Synthese des Testosterons verwenden kann. Androstendion wurde dabei mit größerer Ausbeute zu Testosteron umgewandelt als Dehydroepiandrosteron.

Der Nachweis von Sulfatase im Hodengewebe (BURSTEIN und DORFMAN, 1963; UNGAR et al., 1965) läßt annehmen, daß zirkulierendes Dehydroepiandrosteron-sulfat für die Produktion von Testosteron gebraucht wird.

Auch die vorliegenden Experimente zeigen, daß dieses Steroid ein wesentliches Stoffwechselprodukt des Dehydroepiandrosterons darstellt. Dies betrifft sowohl die freien Steroide wie die Steroidsulfate. Ein direkter Stoffwechsel, d.h. ohne Spaltung der Schwefelsäureesterbindung, kann dabei nicht ausgeschlossen werden (PEREZ-PALACIOS et al., 1968; DIXON et al. 1965; AAKVAAG, HAGEN und EIK-NES, 1964).

Die Anwesenheit von Steroid-sulfatasen in der menschlichen Nebenniere, in Ovar und Testis (BURSTEIN und DORFMAN, 1963) deutet auf die Möglichkeit einer Regulation der Produktion von Steroidsulfat durch ein Sulfokinase-Sulfatase-System mit Sekundäreffekt auf die Synthese der freien Steroide hin (WALLACE und SILBERMAN, 1964).

NEHER und KAHNT berichten, daß die verschiedenen nicht konjugierten Steroide - Dehydroepiandrosteron mit eingeschlossen - hemmend auf die Umwandlung von  $17\alpha$ -Hydroxy-Pregnenolon zu Testosteron wirken. Dies zeigt deutlich, daß der Dehydroepiandrosteron-Pool einer der Regulatoren der Testosteronbiosynthese in in-vitro Systemen ist.

$7\alpha$ - $^3\text{H}$ -Dehydroepiandrosteron-sulfat wurde im vorliegenden Versuch vornehmlich zu Testosteron, Androstendiol und Androstendion metabolisiert.

DIXON et al. wies darauf hin, daß bei der in-vitro Bildung von Testosteron-sulfat aus Dehydroepiandrosteron-sulfat im menschlichen Hodengewebe kein sulfokonjugiertes Androstendiol als Intermediärprodukt gebildet wird. Ihre Schlußfolgerung war, daß Testosteron-sulfat aus Dehydroepiandrosteron-sulfat entsteht. PAYNE und MASON (1965) berichteten im Gegensatz zu diesem über die in-vitro Bildung von Androstendiol-3-mono-sulfat aus Dehydroepiandrosteron-sulfat im Hodengewebe der Ratte. Ob Androstendiol im Verlauf der Testosteronsynthese aus Dehydroepiandrosteron nur in sulfokonjugierter oder nur in freier Form auftritt, bleibt daher offen.

Man schätzt, daß beim Mann das Verhältnis von freiem zu sulfokonjugiertem Dehydroepiandrosteron im Hoden sich der intravasalen Verteilung nähert (SANDBERG, GURPIE und LIEBERMAN, 1964). Die metabolische Clearance-Rate wird mit 71 l/Tag für Dehydroepiandrosteron angegeben, während die von Dehydroepiandrosteron-sulfat nahezu 2400 l/Tag beträgt (HORTON und FORSHAN, 1963; SANDBERG et al., 1964). Dies bedeutet, daß Dehydroepiandrosteron-sulfat einem langsamen Metabolismus unterliegt und ein intra/extravasaler Austausch verzögert ist. Diese Faktoren könnten eine Rolle spielen für die Nichtverwendung des Dehydroepiandrosteron-sulfates bei der Testosteronbiosynthese im menschlichen Hodengewebe unter in-vivo Bedingungen. Die Ergebnisse von OERTEL et al. (1967) bei der in-vivo Perfusion menschlicher Testes mit markiertem Dehydroepiandrosteron-sulfat zeigen, daß ein direkter Metabolismus des Präkursors, ohne Verlust des Sulfatanteils ohne weiteres stattfinden kann. Das deutet auf eine geringe Tätigkeit der testikulären Sulfatase unter in-vivo Bedingungen.

Da die Umwandlung von Dehydroepiandrosteron zu Dehydroepiandrosteron-sulfat durch Dehydroepiandrosteron-sulfat nicht gehemmt wird, zeigt es sich, daß die primäre Rolle des Dehydroepiandrosteron-sulfat-Pools ein Depot für Dehydroepiandrosteron darstellt.

Die direkte Umwandlung von Steroid-sulfaten kann als zweiter Weg des Stoffwechsels angesehen werden. Die vorliegende Arbeit läßt solche Schlüsse nicht zu. Hinsichtlich der Sulfokinase-Aktivität wurden alle untersuchten Steroide sowohl in freier als auch in konjugierter Form gefunden. Allerdings war die Umwandlung von  $7\alpha$ -<sup>3</sup>H-Dehydroepiandrosteron in Steroidsulfate sehr gering. Unsere Ergebnisse deuten an, daß der menschliche Hoden sich in der Biosynthese von konjugierten Steroiden von anderen steroidbildenden Geweben oder derartigen Organen anderer Spezies unterscheidet. So wurde Dehydroepiandrosteron-sulfat als das wichtigste Synthesoprodukt eines Nebennierenrindentumors (JASULIEU, 1962; WALLACE und LIEBERMAN, 1963) und der normalen Nebennierenrinde (ADAMS, 1963; WIELAND et al., 1963) beim Menschen gefunden. Dehydroepiandrosteron und Androstendiol ließen sich auch im Ovarialgewebe bei in-vitro Versuchen sulfurylieren (WALLACE und SILBERMAN, 1964). PAYNE und HASON berichteten 1965 über die Sulfurylierung von Dehydroepiandrosteron im Hoden der Ratte, DIXON et al. (1965) von Dehydroepiandrosteron und Testosteron im normalen menschlichen Hoden. Die Ausscheidung gewisser Steroide als Schwefelsäureester spielt eben eine bedeutende Rolle im Metabolismus aller Steroide.

So wurde von allen untersuchten Steroiden Dehydroepiandrosteron als der größte aktive Akzeptor für Sulfat gefunden. Dies ist angesichts der Tatsache, daß der Schwefelsäureester dieses Steroids das größte Steroid-Exkretionsprodukt darstellt, nicht Überraschend.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, daß Homogenat normalen Hodengewebes in der Lage ist, Dehydroepiandrosteron in Sulfokonjugate umzuwandeln. Die Konversion freier Steroide war zwar gering und lag bei insgesamt 1,016 bzw. 1,38%.

Von den gebildeten  $C_{18}$ -Steroiden wurden im vorliegenden Versuch lediglich Östron, Östradiol und Östriol erfaßt. Östradiol erwies sich von den untersuchten Östrogenen als der in größeren Mengen auftretende Metabolit.

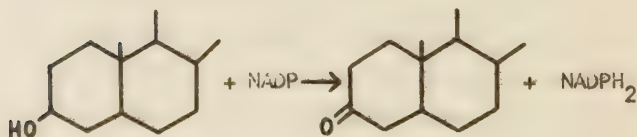
Was die quantitativen Aspekte des Steroidstoffwechsels betrifft, so soll kurz auf die Rolle der verfügbaren Coenzyme eingegangen werden.

Viele Reaktionen im Steroidstoffwechsel wie Hydroxylierungen im Allgemeinen, Aromatisierung von Androgenen und andere laufen unter Einschaltung von molekularem Sauerstoff ab und erfordern einen Elektronendonator.

Solche Reaktionen werden durch Enzyme katalysiert, welche den molekularen Sauerstoff aktivieren und die Inkorporation eines Sauerstoffatoms veranlassen, während das andere Sauerstoffatom in Gegenwart von NADPH zu Wasser reduziert wird. NADPH dient dabei als Coenzym. Bei der Biosynthese liefert das NADPH den nötigen Wasserstoff. Die Reaktion verläuft folgendermaßen:



Weiterhin spielen Dehydrierungsreaktionen in der Steroidsynthese eine große Rolle. NADP stellt dabei das Cosubstrat zahlreicher Dehydrogenasen dar. Das Enzymsystem benötigt dann NADP als Wasserstoffakzeptor:



So wurde zum Beispiel in steroidbildenden Geweben ein Enzym gefunden, welches die  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe zu Steroiden der  $\Delta^4$ -3-Keto-Gruppe oxydieren kann. Dies kommt bei einigen Umwandlungen wie Dehydroepiandrosteron zu  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion vor. Auch hier benötigt das Enzymsystem NADP als Wasserstoffakzeptor.

Der Einfluß von NADP und NADPH ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit aus einer Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Metaboliten zueinander erkennen. Wie oben erklärt, führte der Zusatz von NADP zu höheren Ausbeuten an 17-Oxosteroiden, während NADPH zu einer verstärkten Bildung von 17 $\beta$ -hydroxysteroiden und oestrogenen anregte.

### Zusammenfassung

Nach Inkubation von menschlichem Hodengewebe mit  $7\alpha$ - $^3\text{H}$ -Dehydroepiandrosteron und  $7\alpha$ - $^3\text{H}$ -Dehydroepiandrosteron-sulfat wurden fünf verschiedene  $\text{C}_{19}$ -Steroide und drei phenolische  $\text{C}_{18}$ -Steroide isoliert und identifiziert. Im Homogenat normalen Hodengewebes fand man nur geringe Sulfokinase-Aktivität aber eine beachtliche Sulfatase-Aktivität. Unter den Metaboliten ragten Testosteron, Androstendiol und Androstendion heraus.

Der Einfluß von NADP oder NADPH ließ sich aus einer Verschiebung im Verhältnis der einzelnen Metaboliten zueinander erkennen, wobei NADP naturgemäß zu höheren Ausbeuten an 17-Oxo-Steroiden, NADPH zu einer verstärkten Bildung von 17- $\beta$ -Hydroxy-Steroiden und Östrogenen führten.

## Literaturverzeichnis

1. FAKVAAG, A.,  
A.A. Hagen und  
K.B. Eik-Nes: Biosynthesis in vivo of testosterone and 4-androstenedione from dehydroepiandrosterone-sodium sulfate by the canine testis and ovary.  
Biochem.Biophys.Acta 86, 622-627 (1964)
2. ADAMS, J.B.: Formation of Steroid sulphates by extracts of human adrenals.  
Biochem.Biophys.Acta 71, 243-245 (1963)
3. AXELROD, L.R.: Metabolic patterns of steroid biosynthesis in young and aged human testes.  
Biochem.Biophys.Acta 97, 551 (1965)
4. AXELROD, L.R. und  
J.W. Goldzieher: metabolism in vitro of androstenedione and dehydroepiandrosterone by normal ovarian tissue.  
Biochem.Biophys.Acta 137, 450-453 (1969)
5. AXELROD, L.R. und  
J.W. Goldzieher: The polycystic ovary. 3. The metabolism of 5-pregnenolone, progesterone, testosterone, 4-androstenedione and oestrone by normal and polycystic ovarian tissues.  
Acta endocrinologica (Kbh.) 56, 255 (1967)
6. BAULIEU, E.E.: Studies of conjugated 17-ketosteroids in a case of adrenal tumor.  
J.Clin.Endocrinol.metab. 22, 501-510 (1962)
7. BAULIEU, E.E., C.  
Corpechot, F. Dray,  
R. Emiliozzi, M.C.  
Lebeau, P. Mauvais-  
Jarvis und R. Robel: An adrenal-secreted "androgen": Dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man.  
Recent.Prog.Horm.Res. 21, 411-500 (1965)

8. BERTHOLD, A.A.: Transplantation der Hoden.  
Arch.Anat.Physiol.wiss.Med., 42 (1849)
9. BURSTEIN, S. und R.I. Dorfman: Determination of mammalian steroid sulfatase with 7 $\alpha$ -H<sup>3</sup>-3 $\beta$ -hydroxyandrost-5-en-17-one sulfate.  
J.Biol.Chem. 238, 1656-1660 (1963)
10. BUSH, I.E., J. Swale und J. Patterson: Analysis of steroids in adrenal venous blood and in urine in a case of virilism.  
Biochem.J. 62, 16-17 (1956)
11. BUTENANDT, A.: Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone.  
Z.angew.Chemie 44, 905-916 (1931)
12. BUTENANDT, A.: Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone.  
Verhandl.d.deutsch.Gesellsch.f.inn.Med., Kong. 46, 276-294 (1934)
13. BUTENANDT, A.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Sexualhormone.  
Wien.Klin.Wchnschr. 47, 897-934 (1934)
14. BUTENANDT, A. und H. Dannenbaum: Über Androsteron; Isolierung eines neuen physiologisch unwirksamen Sterinderivates aus Männerharn, seine Verknüpfung mit Dehydroandrosterons.  
Z.Physiol.Chem. 229, 192-208 (1934)
15. CALLOW, N.H. und R.K. Callow: The isolation of the 17-ketosteroids from the urine of normal women.  
Biochem.J. 33, 931-935 (1939)
16. DIXON, R., V. Vincent, N. Kase: Biosynthesis of Steroid sulfates by normal human testis.  
Steroids 6, 757-769 (1965)

17. DORFMAN, R.I. und F. Ungar: Metabolism of steroid hormones. New York, 1965 Academic Press
18. DORFMAN, R.I., R.M.J. Menon, D.C. Sharma, S. Joshi und E. Forchielli: Steroid hormone biosynthesis in rat, rabbit and capuchine testis. Ciba Found.Coll.Endocrin. 16, 91-101 (1967)
19. DORFMAN, R.I., R. Shipley: Androgens. Biochemistry, physiology and clinical significance. New York, John Wiley & Sons 1956
20. EIK-NES, K.B. und P.F. Hall: Secretion of steroid hormones in vivo. Vitamins and Hormones 23, 153-208 (1965)
21. SCHER, J.S.: A kinetic study of the in vitro metabolism of 4-<sup>14</sup>C-Dehydroepiandrosterone by rat testis tissue. Steroids 8, 511-526 (1966)
22. HALL, P.F., C.C. Sozer und K.B. Eik-Nes: Formation of dehydroepiandrosterone during in vivo and in vitro biosynthesis of testosterone by testicular tissue. Endocrinology 74, 35-43 (1964)
23. HIRSCHMANN, H., C. De Courcy, R.P. Levy und R.L. Miller: Adrenal precursors of urinary 17-ketosteroids. J.Biol.Chem. 235, 48-49 (1960)
24. HOLZBERG, J.S. und S.W. Rosen: Enzymatic sulfation of steroids by bovine tissues. Arch.Biochem. 110, 551-557 (1965)
25. HORTON, R. und P.H. Forsham: Plasma disappearance, metabolic clearance and Produktion rate of dehydroepiandrosterone 7 $\alpha$ -<sup>3</sup>H. Proc. 45th meeting of the Endocrine Society, Atlantic City, N.J. 1963

26. HUSCHIAN, J.C. und A.C. Brownie: Pathways for androgen biosynthesis in monkey testis. Steroids 10, 49-69 (1967)
27. HOWARD, E.: Dehydroepiandrosterone and testosterone: comparative androgenic potencies and contrasting gynecogenic actions. Endocrinology 72, 19-27 (1963)
28. INABA, M. und T. Kakao: Conversion of 4-androstenediol and 5-androstenediol to testosterone, and conversion of dehydroepiandrosterone to 4-androstenediol by rat testis in vitro. Endocr.Jap. 13, 160-172 (1966)
29. ITTRICH, G.: A method for the chemical determination of estrogenic hormones in blood, milk and colostrum. Z.Physiol.Chemie 320, 103-110 (1960)
30. LOMBARDO, M.E., C. McMorris und R.B. Hudson: The isolation of steroidal substances from human adrenal vein blood. Endocrinology 65, 426-432 (1959)
31. LUCIS, O.J., M.C. Raheja, O. Millard und M.I. Morse: Utilization of circulating precursors for the synthesis of testosterone by human testis in vivo. Can.J.Biochem. 45, 1213-1218 (1967)
32. McGEE, L.C.: Biological activity of testicular extracts. Ph.D. Dissertation, University of Chicago 1927
33. MIGEON, C.J. und J.E. Flager: Neutral 17-ketosteroids in human plasma. Rec.Progr.Hormone Research 9, 235-244 (1954)

34. NIGEON, C.J. und J.E. Plager: Identification and isolation of dehydroisoandrosterone from peripheral human plasma.  
J.Biol.Chem. 209, 767-772 (1954)
35. NIGEON, C.J. und J.E. Plager: Method for fractionation and measurement of 17-ketosteroids in human plasma.  
J.Clin.Endocrinol. 15, 702-714 (1955)
36. NIGEON, C.J., A.R. Keller, B. Lawrence und J.H. Shepard: Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma: effect of age and sex; day to day and diurnal variations.  
J.Clin.Endocr.Metab. 17, 1051-1062 (1957)
37. MOORE, C.R.: The biology of the mammalian testis and scrotum.  
Quart.Rev.Biol., Balt. 1, 4-50 (1926)
38. MOORE, C.R.: Properties of gonads as controllers of somatic and psychical characteristics.  
J.Exper.Zool. 50, 455-494 (1928)
39. MUNSON, P.L., T.F. Gallagher und F.C. Koch: Isolation of dehydroisoandrosterone sulfate from normal male urine.  
J.Biol.Chem. 152, 67-77 (1944)
40. NEHER, R. und F.W. Kahnt: On the biosynthesis of testicular steroids in vitro and its inhibition.  
Experientia 21, 310-312 (1965)
41. NOTATION, A.D. und F. Ungar: Regulation of rat testis steroid sulfatase. A kinetic study.  
Biochemistry 8, 501-506 (1969)
42. NOTATION, A.D. und F. Ungar: Rat testis steroid sulfatase. II. kinetic study.  
Steroids 14, 151-159 (1969)

43. OERTEL, G.:  
On steroid conjugates in plasma. I. Iso-  
lation of sulfate-, phosphat- and lipid-  
containing 17-ketosteroid conjugates in  
human blood plasma.  
*Biochem.Z.* 334, 431-440 (1961)
44. OERTEL, G.:  
Über Steroid-Konjugate im Plasma. XI. Iso-  
lierung eines lipophilen, phosphatnaltigen  
Dehydroepiandrosteron-Konjugats.  
*Biochem.Z.* 339, 135-144 (1963)
45. OERTEL, G. und  
H.B. Eik-Nes:  
Determination of dehydroepiandrosterone in  
human blood plasma.  
*J.Biol.Chem.*, 543-548 (1959)
46. OERTEL, G. und  
H.B. Eik-Nes:  
Determination of  $\Delta^5$ -3-Beta-Hydroxysteroids.  
*Analytic.Chem.* 31, 98-100 (1959)
47. OERTEL, G. und  
K. Groot:  
Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIII Iso-  
lierung, Eigenschaften und Zusammensetzung  
eines biosynthetischen, lipophilen Dehydro-  
epiandrosteron-Konjugats.  
*Z.Physiol.Chemie* 341, 1-9 (1965)
48. OERTEL, G.,  
F. Wendlberger,  
H. Henzel,  
L. Treiber und  
H. Knappstein:  
Biosynthesis of steroid hormones in human  
gonads III. In vivo perfusion of the testis  
with dehydroepiandrosterone sulphate.  
*Eur.J.Steroid* 2, 299-316 (1967)
49. PAALD, H.H. und  
H. Mason:  
Conversion of dehydroepiandrosterone sulfate  
to androst-5-enediol-3-sulfate by soluble  
extracts of rat testis.  
*Steroids* 6, 323-333 (1965)
50. PAALD, H.H.,  
H. Mason und  
H.B. Jaffe:  
Testicular steroid sulfatase. Substrate  
specificity and inhibition.  
*Steroids* 14, 368-704 (1969)

51. PEREZ-PALACIOS, G., De novo steroid sulfato biosynthesis.  
R.S. Jaffe, K.S. J. clin. Endocr. 28, 1671-1674 (1968)  
Lamont und  
H.L. Givner:
52. PLANTIN, L.O., Isolation of dehydroepiandrosterone from  
E. Diczfalussy, an adrenal cortical tumour.  
E. und G. Birke: Nature 179, 421 (1957)
53. SAMUELS, L.T., Direct and indirect effects of estrogens  
T. Uchikawa, on the testis.  
R.A. Mueby: Ciba Found. Coll. Endocrin. 16, 211-226 (1967)
54. SAMUELS, L.T., Effect of diethylstilbestrol on enzymes of  
T. Uchikawa, cryptochid mouse testes of Balb-c mice.  
H. Zain-UL-Abedin, Endocrinology 85, 96-102 (1969)  
und R.A. Mueby:
55. SANDBERG, E., Quantitative studies on the metabolism of  
E. Gurpide, dehydroepiandrosterone sulphate.  
S. Lieberman: Biochemistry 3, 1256-1267 (1964)
56. SHANNA, D.C., Biosynthesis of testosterone by monkey  
S.G. Joshi und testes in vitro.  
H.I. Dorfman: Endocrinology 80, 499-504 (1967)
57. SHORT, R.V.: The secretion of sex hormones by the  
adrenal gland.  
Biochem. Soc. Symposia 18, 59-84 (1960)
58. SLAMOWITZ, M.R., In vitro testosterone synthesis by rat  
H.J. Burger: testicular tissue.  
Steroids 6, 721-735 (1965)
59. TRIDLER, L. und Estimation of ketosteroids with 2,4-dini-  
G.M. Gertel: trophenylhydrazine. Determination of de-  
hydroepiandrosterone, androsterone and  
etiocholanolone in urine.  
Clin. Chim. Acta 17, 81-86 (1967)

60. UNGAR, F.,  
M. Goldstein und  
C.M. Kao: Mammalian 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase  
systems.  
Steroids 1, 131-140 (1965)
61. WALLACE, E.Z. und  
S. Lieberman: Biosynthesis of dehydroisoandrosterone  
sulfate by human adreno cortical tissue.  
J.Clin.Endocr.Metab. 23, 90-94 (1963)
62. WALLACE, E.Z. und  
N. Silberman: Biosynthesis of steroid sulfates by human  
ovarian tissue.  
J.Biol.Chem. 239, 2809-2812 (1964)
63. WELAND, R.G.,  
R.P. Levy, D.  
Katz und  
H. Hirschmann: Evidence for secretion of 3-beta-hydroxyan-  
drost-5-en-17-one sulfate by measurement in  
normal human adrenal venous blood.  
Biochem.Biophys.Acta 78, 566-568 (1963)
64. WARREN, J.C. und  
A.P. French: Distribution of steroid sulfatase in human  
tissue.  
J.Clin.Endocr.Metab. 25, 278-282 (1965)

## L E B E N S L A U F

Am 18. Oktober 1946 wurde ich, Michael Habermehl, als sechstes Kind des Bundesbahnamtmanns Joseph Habermehl und seiner Ehefrau Liselotte geb. Mangler in Neustadt an der Weinstrasse geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch absolvierte ich die neun Klassen des staatlichen altsprachlichen Kurfürst-Ruprecht-Gymnasiums in Neustadt, wo ich am 5. März 1966 die Reifeprüfung abgelegt habe. Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Mainz. Nach fünf Semestern legte ich im Sommer 1968 die Ärztliche Vorprüfung in Mainz ab und nach 6 weiteren Semestern die Ärztliche Prüfung ebenfalls in Mainz am 15. Dezember 1971.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich auf der Chirurgie bei Prof. Dr. Mappes in Karlsruhe. Die Internistische Zeit absolvierte ich bei Chefarzt Dr. Kahl in Berlin.

Zur Zeit bin ich auf der Gynäkologie bei Prof. Dr. Albers in Wiesbaden tätig.





